



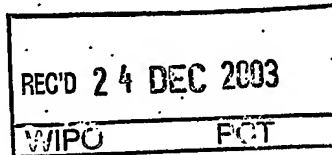
31 10 2003

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

MI2002 A 002323

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*



ma, il 15 OTT. 2003

IL DIRIGENTE

Paola Giuliani

Dr.ssa Paola Giuliani

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

marca
da
bollo

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **GASCO MARIA ROSA (80%)** **PF**
 Residenza **TORINO** codice **GSCMRS27T50F351V**
 2) Denominazione **SAETTONI MARCO FABRIZIO (10%)** **PF**
 Residenza **VIAREGGIO (LU)** codice **STTMCF34B22G702J**

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Dr. Diego Pallini ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Notarbartolo & Gervasi S.p.A.**
 via **C.so di Porta Vittoria** n. **9** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) **A61K** gruppo/sottogruppo **9/10**

Composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

1) **GASCO Maria Rosa** 3) **ZARA Gian Paolo**
 2) **SAETTONI Marco Fabrizio** 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) nessuna				
2) _____				

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI. denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI.

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	n. pag.	DESCRIZIONE
Doc. 1) 12	PROV	19	rassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 10	PROV	100	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 11	RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) 10	RIS		designazione inventore
Doc. 5) 10	RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 10	RIS		autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 10			nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

8) attestati di versamento, totale Euro

Centoottantotto/51.=

COMPILATO IL **31/10/2002**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) **Diego Pallini**

CONTINUA SI/NO **SI**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA

DUEMILADUE

MI2002A 002323

L'anno _____, il giorno **TRENTUNO**, del mese di **OTTOBRE**

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. _____

02 01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

A. RICHIEDENTE (I)

03	Denominazione	ZARA GIAN PAOLO (10%)	NA.	DE
	Residenza	TORINO	codice	ZRAGPL52E05I452V
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice	
<input type="checkbox"/>	Denominazione		codice	
<input type="checkbox"/>	Residenza		codice	

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data	N° Protocollo
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Diego Pallini

3757PTIT

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 002323 REG. ADATA DI DEPOSITO 31/10/02
DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche

L. RIASSUNTO

Composizioni farmaceutiche per il trattamento di malattie oftalmiche, atte alla somministrazione oculare topica ed alla somministrazione sistemica, comprendenti nanoparticelle lipidiche solide (SLN) aventi diametro medio compreso fra 50 e 400 nm in cui, in dette nanoparticelle, è incorporata una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.



M. DISEGNO

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche"

a nome di: GASCO MARIA ROSA (80%)

residente a: TORINO

a nome di: SAETTONE MARCO FABRIZIO (10%)

residente a: VIAREGGIO (LU)

a nome di: ZARA GIAN PAOLO (10%)

MI 2002 A 0 0 2 3 2 3

residente a: TORINO

inventori designati: GASCO Maria Rosa, SAETTONE Marco Fabrizio,

ZARA Gian paolo

*** **

Arte nota

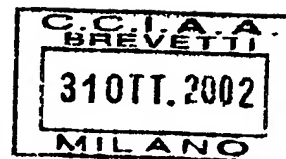
Storicamente il trattamento terapeutico dell'occhio è stato rivolto essenzialmente alla somministrazione di farmaci diretti ai tessuti ed ai fluidi del segmento anteriore dell'occhio.

Solamente di recente la ricerca è stata rivolta alla somministrazione di farmaci destinati al segmento posteriore dell'occhio (regione uveale, fluido vitreo, coroide e retina).

L'occhio è un organo isolato ed altamente protetto.

In particolare gli stretti complessi giunzionali dell'epitelio pigmentoso retinico ed i capillari retinici costituiscono la barriera emato-retinica per la quale la somministrazione di farmaci per via sistemica non riesce a raggiungere un livello adeguato nel segmento posteriore dell'occhio.

D'altra parte anche con la somministrazione topica solamente piccole quantità di farmaco raggiungono la retina in quanto la penetrazione



attraverso la parete esterna dell'occhio è molto bassa.

Tuttavia ci sono numerose patologie del segmento posteriore dell'occhio che richiedono un trattamento farmacologico come ad esempio endoftalmiti batteriche o fungine, retiniti virali, vitreoretinopatia, toxoplasmosi, uveiti, tumori, malattie vascolari, retinopatia diabetica, degenerazione maculare degli anziani, glaucoma ed altre.

Allo scopo di superare queste difficoltà vari metodi di somministrazione sono stati investigati.

Alcuni autori hanno iniettato per via intravenosa liposomi termosensibili che sono stati lisati nei vasi retinici mediante impulsi generati da microonde (Khoobehi B. et al. Ophthalmology 1988 Jul, 95(7):950-5).

E' stata anche descritta la iniezione nel fluido vitreo di farmaci (Martidis A. et al. Ophthalmology 2002, 195(5):920-7).

Tuttavia questa iniezione spesso deve essere ripetuta ed inoltre può dare complicanze dannose per le strutture dell'occhio.

Infine sono stati proposti impianti oculari a lento rilascio, come ad esempio il Vitrasert®, un inserto che è impiantato chirurgicamente nell'occhio e rilascia ganciclovir nel periodo di sei mesi. (Morley MG. et al Ophthalmology 1996; 103(10):1517).

Da quanto sopra riportato risulta chiaramente che solamente mediante metodi molto complicati, impegnativi e costosi, è possibile portare dei farmaci al segmento posteriore dell'occhio.

Sommario

Ora sono state trovate composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche che consentono di superare le difficoltà della tecnica



nota.

Dette composizioni comprendono nanoparticelle lipidiche solide (SLN) aventi diametro medio compreso fra 50 e 400 nm e preferibilmente compreso fra 100 e 200 nm in cui, in dette nanoparticelle, è incorporata una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.

Dette composizioni sono preparate sia in forma atta alla somministrazione intravenosa sia in forma atta all'applicazione oculare topica.

E' stato trovato che le nanoparticelle lipidiche solide della presente invenzione sono in grado di trasportare, attraverso le vie di somministrazione soprariportate, il farmaco al fluido vitreo ed alla retina superando le difficoltà della tecnica nota.

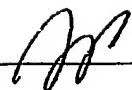
Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce all'impiego di nanoparticelle lipidiche solide (SLN) per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche.

In dette nanoparticelle è incorporata una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.

Le nanoparticelle contenenti la sostanza farmacologicamente attiva vengono preparate essenzialmente secondo il processo descritto nel brevetto europeo n. 0526666 il quale comprende i seguenti stadi:

- a) una sostanza lipidica fusa contenente un farmaco o un suo complesso viene miscelata con una miscela costituita da acqua, un surfattante, un cosurfattante ed opzionalmente un controione del



farmaco, preriscaldato a temperatura almeno uguale alla temperatura di fusione di detta sostanza lipidica, ottenendo una microemulsione avente temperatura almeno uguale alla temperatura di fusione di detta sostanza lipidica;

- b) la microemulsione ottenuta nello stadio a) viene dispersa in acqua o in un mezzo acquoso raffreddati a temperatura compresa fra 2 e 5 °C, ottenendo una dispersione di nanoparticelle lipidiche solide incorporanti il farmaco;
- c) la dispersione ottenuta nello stadio b) viene lavata con acqua o con un mezzo acquoso mediante diafiltrazione con eliminazione praticamente totale del surfattante e del cosurfattante;
- d) la dispersione ottenuta come allo stadio c) viene essiccata mediante liofilizzazione o mediante spray drying o mediante evaporazione, ottenendo le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) con il farmaco incorporato.

La microemulsione dello stadio a) può essere sterilizzata mediante filtrazione impiegando filtri sterilizzanti.

La dispersione ottenuta nello stadio c) può essere sterilizzata in autoclave oppure mediante filtrazione impiegando filtri sterilizzanti.

Secondo una forma alternativa di realizzazione, la microemulsione ottenuta nello stadio a) viene aggiunta ad una miscela costituita da acqua, un surfattante, un cosurfattante ed un lipide, riscaldata a temperatura almeno uguale alla temperatura di fusione del lipide e la miscela così ottenuta viene dispersa in acqua o in un mezzo acquoso raffreddati a temperatura compresa fra 2 e 5°C.



Secondo una ulteriore forma alternativa di realizzazione, alla fine dello stadio a) viene aggiunta una sostanza atta a stabilizzare stericamente le nanoparticelle lipidiche.

Le sostanze lipidiche impiegate nel processo sono scelte dal gruppo comprendente:

- trigliceridi, particolarmente trilaurina, tricapriloina, tristearina, tripalmitina, caprico/caprilico trigliceridi (Mygliol®, Captex® e Labrafac®);
- digliceridi, particolarmente dipalmitina e distearina;
- monogliceridi, particolarmente gliceril monostearato (Myvapex 600®) e gliceril palmitostearato (Precirol®);
- alcoli alifatici, particolarmente alcool cetilico ed alcool stearylco;
- acidi grassi aventi catena C10 – C22, acido decanoico, acido linoleico e loro esteri con polialcoli;
- colesterolo e suoi esteri, particolarmente colesteril emisuccinato, colesteril butirato e colesteril palmitato.

I surfattanti sono scelti dal gruppo comprendente:

- lecitine tal quali, come Lipoid 75® ed Epicuron 200®, fosfolipidi e loro forme idrogenate e loro derivati sintetici e semisintetici;
- sali biliari, particolarmente sodio glicocolato, sodio taurocolato e taurodeossicolato;
- Tween 20, Tween 40, Tween 80, Span 20, Span 40 e Span 60;
- emulsificanti, particolarmente gelatina.

I cosurfattanti sono scelti dal gruppo comprendente:

- alcoli o glicoli a basso peso molecolare, particolarmente butanolo,



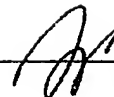
esanololo ed esadiolo;

- acidi grassi a basso peso molecolare, particolarmente acido butirrico ed acido ottanoico;
- esteri dell'acido fosforico, alcool benzilico e sali biliari.

Le sostanze atte a stabilizzare stericamente le nanoparticelle lipidiche sono scelte fra dipalmitoil fosfatidil etanolamina-PEG, diacil fosfatidil etanolamina PEG (PEG M.W. 750-2000) ed acidi grassi pegolati con PEG-metiletere (PEG M.W. 750-2000).

Le sostanze farmacologicamente attive atte al trattamento delle malattie oftalmiche secondo la presente invenzione possono essere sia del tipo idrofilico sia del tipo idrofobico e comprendono antibiotici, antifungini, antivirali, antineoplastici, farmaci per la retinopatia diabetica, antiinfiammatori steroidei e non steroidei, e farmaci antiglaucoma. Preferibilmente dette sostanze farmacologicamente attive sono scelte dal gruppo comprendente: anfotericina, miconazolo, ganciclovir, siquinavir, aciclovir, famciclovir, vidarabina, idoxuiridina, interferone beta, paclitaxel, metotrexate, doxorubicina, angiopoietina 1, diclofenac, indometacina, ketorolac, piroxicam, flurbiprofene, desametasone, triamcinolone, idrocortisone, fluorometolone, rimexolone, timololo, betaxololo e acetazolamide.

Le nanosfere lipidiche solide (SLN) della presente invenzione hanno un diametro medio compreso fra 50 e 400 nm e preferibilmente compreso fra 100 e 200 nm ed una polidispersione compresa fra 0,06 e 0,30 e preferibilmente compresa fra 0,10 e 0,20.



Dette SLN hanno un contenuto di sostanza farmacologicamente attiva compreso fra 0,1 e 7,0 %.

Esse vengono impiegate per la preparazione di composizioni farmaceutiche per somministrazione intravenosa oppure per somministrazione oculare topica.

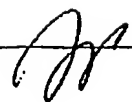
Le composizioni per somministrazione intravenosa sono preparate mediante dispersione delle SLN in soluzione acquosa isotonica in quantità tale da ottenere una concentrazione di SLN compresa fra 10 e 250 mg/ml.

Preferibilmente detta soluzione acquosa è resa isotonica mediante aggiunta di glicerolo.

Le composizioni per somministrazione oculare topica sono preparate allo stesso modo con l'ulteriore aggiunta di 0,1-0,4% di una sostanza viscosizzante, ad esempio polivinilalcol o idrossipropilcellulosa, e contengono da 1,0 a 25% di SLN, peso/volume.

La presente invenzione riguarda anche un metodo terapeutico per il trattamento di malattie oftalmiche consistente nella somministrazione per via intravenosa o per via oculare topica di una quantità farmacologicamente efficace di una composizione farmaceutica come sopra definita.

La posologia per la somministrazione intravenosa è di una quantità di composizione corrispondente a 0,01-5,0 milligrammi di sostanza attiva per chilogrammo di peso corporeo. La posologia per la somministrazione oculare topica è di una quantità di composizione corrispondente a 0,01-5,0 mg di sostanza attiva per occhio.



Le composizioni secondo la presente invenzione consentono importanti vantaggi rispetto alla tecnica nota sia per quanto riguarda la semplicità della preparazione e della applicazione sia per quanto riguarda l'efficacia della sostanza attiva.

Infatti esse consentono il trasporto delle SLN al segmento posteriore dell'occhio sia in seguito a somministrazione sistemica sia oculare topica.

In ogni caso viene agevolmente superata la barriera emato-retinica e la sostanza attiva incorporata nelle SLN raggiunge il fluido vitreo e la retina. E' da rimarcare il fatto che dette composizioni consentono il trasporto attraverso la barriera emato-retinica anche di sostanze attive praticamente insolubili in un mezzo acquoso.

Infine, le composizioni per somministrazione intravenosa possono essere costituite da SLN stericamente stabilizzate come già osservato, con il vantaggio di minimizzare la captazione da parte dei macrofagi.

A scopo illustrativo del processo di preparazione delle nanoparticelle lipidiche solide, del prodotto ottenuto e degli effetti della sua somministrazione oftalmica, vengono riportati i seguenti esempi.

Esempio 1 (Preparazione delle SLN)

200 mg di acido stearico fuso a temperatura di 70°C contenenti un complesso 1:2 gentamicina-esadecilfosfato (28,85 mg, equivalenti a 12 mg di gentamicina) vengono aggiunti ad una miscela costituita da acqua filtrata (2 ml), Epikuron 200® (105 mg) e sodio taurocolato (285 mg) riscaldata a temperatura di 70 °C.

La microemulsione ottenuta, avente temperatura di 70 °C, viene dispersa



in acqua in rapporto in volume 1/5 a temperatura di 2-3°C mediante agitazione meccanica ottenendo una dispersione di nanoparticelle lipidiche solide (SLN).

La dispersione ottenuta viene lavata due volte con acqua per iniezioni mediante diafiltrazione.

Le SLN hanno un diametro medio di 75 nm ed una polidispersione di 0,2 e il prodotto liofilizzato ha un contenuto di gentamicina di 3,3%.

(Esempio 2 (somministrazione intravenosa))

Con le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) preparate secondo l'esempio 1, è stata preparata una dispersione acquosa isotonica con una concentrazione di SLN corrispondente a 6 mg/ml di gentamicina.

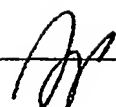
La dispersione è stata iniettata nella vena marginale auricolare di tre conigli albinici maschi New Zeland aventi il peso di 2,8-3,5 kg. La dose iniettata è stata di 1,5 mg/kg di gentamicina.

Ad altri tre conigli aventi le stesse caratteristiche è stata iniettata per controllo la composizione commerciale Gentomil® con la stessa dose di gentamicina.

Dopo un'ora dalla somministrazione sono stati ottenuti i seguenti risultati, che rappresentano i valori medi della concentrazione di gentamicina nei vari distretti oculari.

(a) Dispersione di SLN:

- concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo:
occhio destro = 300 ng/100 µl
occhio sinistro = 326 ng/100 µl
- concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo:



occhio destro = 499 ng/100 μ l

occhio sinistro = 531 ng/100 μ l

- concentrazione di gentamicina nella retina:

occhio destro = 1225 ng/100 μ l

occhio sinistro = 1365 ng/100 μ l

(b) Composizione Gentomil[®]

- Concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo:

occhio destro = 50 ng/100 μ l

occhio sinistro = 56 ng/100 μ l

- Concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo:

occhio destro = 3,5 ng/100 μ l

occhio sinistro = 2,5 ng/100 μ l

- Concentrazione di gentamicina nella retina: non apprezzabile.

Esempio 3 (somministrazione intravenosa)

E' stato ripetuto l'esempio 2 con la differenza che la dose iniettata è stata di 2 mg/kg.

Dopo tre ore dalla somministrazione sono stati ottenuti i seguenti risultati.

(a) Dispersione di SLN:

- concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo:

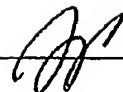
occhio destro = 244 ng/100 μ l

occhio sinistro = 120 ng/100 μ l

- concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo:

occhio destro = 126 ng/100 μ l

occhio sinistro = 157 ng/100 μ l



- concentrazione di gentamicina nella retina:

occhio destro = 99,5 ng/100 μ l

occhio sinistro = 84 mg/100 μ l

(b) Composizione Gentomil®

- Concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo:

occhio destro = 40 ng/100 μ l

occhio sinistro = 36 ng/100 μ l

- Concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo:

non apprezzabile

- Concentrazione di gentamicina nella retina:

non apprezzabile.

Esempio 4 (somministrazione oculare topica)

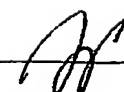
Con le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) preparate secondo l'esempio 1, è stata preparata una dispersione acquosa isotonica con una concentrazione di SLN corrispondente a 2 mg/ml di gentamicina.

Alla dispersione è stato aggiunto polivinilalcol (M.W. 20000) quale agente viscosizzante nella quantità di 0,2% rispetto alla dispersione.

Per l'esperimento sono stati impiegati tre conigli aventi le stesse caratteristiche dell'esempio 2.

La somministrazione è stata effettuata topicamente somministrando nel sacco congiuntivale inferiore di un occhio di ciascun coniglio 50 μ l di dispersione di SLN.

A scopo di controllo, ad altri tre conigli aventi le stesse caratteristiche è stata somministrata con le stesse modalità, la stessa dose di gentamicina mediante una composizione commerciale denominata



Genticol®.

Dopo un'ora dalla somministrazione sono stati ottenuti i seguenti risultati, che rappresentano i valori medi della concentrazione della gentamicina nell'occhio.

(a) Dispersione di SLN:

- concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo = $10 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo = $2,76 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- concentrazione di gentamicina nella retina = $890 \text{ ng}/100 \mu\text{l}$

(b) Composizione Genticol®

- Concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo = $5 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- Concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo: non apprezzabile
- Concentrazione di gentamicina nella retina: non apprezzabile.



Esempio 5 (somministrazione topica)

E' stato ripetuto l'esempio 4 con la differenza che la dose somministrata è stata di $200 \mu\text{l}$.

Dopo un'ora dalla somministrazione sono stati ottenuti i seguenti risultati che rappresentano i valori medi della concentrazione della gentamicina nell'occhio.

(a) Dispersione di SLN:

- concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo = $35 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo = $7,84 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- concentrazione di gentamicina nella retina = $5,4 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$

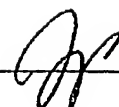
(b) Composizione Genticol®

- concentrazione di gentamicina nel fluido acqueo = $16 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$
- concentrazione di gentamicina nel fluido vitreo = tracce

3757PTIT

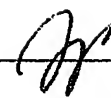
Notarbartolo & Gervasi S.p.A.

- concentrazione di gentamicina nella retina = tracce.

A handwritten signature in black ink, located at the bottom right of the page, above a horizontal line.

RIVENDICAZIONI

1. Impiego di nanoparticelle lipidiche solide (SLN) per la preparazione di composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche per via intravenosa e per via oculare topica, in dette SLN essendo incorporata una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.
2. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che dette SLN hanno un diametro medio compreso fra 50 e 400 nm ed una polidispersione compresa fra 0,06 e 0,30.
3. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che dette SLN hanno un diametro medio compreso fra 100 e 200 nm ed una polidispersione compresa fra 0,10 e 0,20.
4. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che dette SLN hanno un contenuto di sostanza farmacologicamente attiva compreso fra 0,1 e 7,0%.
5. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato da fatto che dette composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche per via intravenosa sono costituite da dispersioni di dette SLN in soluzione acquosa isotonica in quantità tale da ottenere una concentrazione di SLN compresa fra 10 e 250 mg/ml.
6. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che dette composizioni farmaceutiche atte al trattamento di malattie oftalmiche per via oculare topica sono costituite da dispersioni di dette SLN soluzione acquosa isotonica in quantità tale da ottenere una concentrazione di SLN compresa fra 1,0 e 25% peso/volume ed inoltre contenenti da 0,1 a



0,4 % di una sostanza viscosizzante.

7. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detta sostanza farmacologicamente attiva è scelta dal gruppo comprendente: anfotericina, miconazolo, ganciclovir, siquinavir, aciclovir, famciclovir, vidarabina, idoxuridina, interferone beta, paclitaxel, metotrexate, doxorubicina, angiopoietina 1, diclofenac, indometacina, ketorolac, piroxicam, flurbiprofene, desametasone, triamcinolone, idrocortisone, fluorometolone, rimexolone, timololo, betaxololo e acetazolamide.

8. Impiego secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che dette SLN sono preparate mediante un processo in cui:

- a) una sostanza lipidica fusa contenente un farmaco o un suo complesso viene miscelata con una miscela costituita da acqua, un surfattante, un cosurfattante ed opzionalmente un controione del farmaco, preriscaldata a temperatura almeno uguale alla temperatura di fusione di detta sostanza lipidica, ottenendo una microemulsione avente temperatura almeno uguale alla temperatura di fusione di detta sostanza lipidica;
- b) la microemulsione ottenuta nello stadio a) viene dispersa in acqua o in un mezzo acquoso raffreddati a temperatura compresa fra 2 e 5 °C, ottenendo una dispersione di nanoparticelle lipidiche solide incorporanti il farmaco;
- c) la dispersione ottenuta nello stadio b) viene lavata con acqua o con un mezzo acquoso mediante diafiltrazione con eliminazione praticamente totale del surfattante e del cosurfattante;
- d) la dispersione ottenuta come allo stadio c) viene essiccata

mediante liofilizzazione o mediante spray drying o mediante evaporazione, ottenendo le nanoparticelle lipidiche solide (SLN) con il farmaco incorporato.

9. Impiego secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che la microemulsione ottenuta nello stadio a) viene aggiunta ad una miscela costituita da acqua, un surfattante, un cosurfattante ed un lipide riscaldata a temperatura almeno eguale alla temperatura di fusione del lipide e la miscela così ottenuta viene dispersa in acqua o in un mezzo acquoso raffreddati a temperatura compresa fra 2 e 5°C.

10. Impiego secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che alla fine dello stadio a) viene aggiunta una sostanza atta a stabilizzare le SLN scelta dal gruppo comprendente dipalmitoil fosfatidil etanolamina-PEG, diacil fosfatidil etanolamina-PEG (PEG M. W. 750-2000) ed acidi grassi pregoilati con PEG-metiletere (PEG M. W. 750-2000).

11. Metodo terapeutico per il trattamento di malattie oftalmiche consistente nella somministrazione per via intravenosa o per via oculare topica di una quantità farmacologicamente efficace di una composizione farmaceutica comprendente nanoparticelle lipidiche solide contenenti una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.

12. Metodo terapeutico secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal fatto che la posologia per la somministrazione intravenosa è di una quantità di detta composizione corrispondente a 0,01-5,0 milligrammi di sostanza attiva per chilogrammo di peso corporeo.

13. Metodo terapeutico secondo la rivendicazione 11, caratterizzato dal



fatto che la posologia per la somministrazione oculare topica è di una quantità di detta composizione corrispondente a 0,01-5,0 milligrammi di sostanza attiva per ciascun occhio.

14. Composizione farmaceutica atta al trattamento di malattie oftalmiche mediante somministrazione intravenosa o oculare topica, costituita da una dispersione acquosa isotonica di nanoparticelle lipidiche solide (SLN) aventi diametro medio compreso fra 50 e 400 nm e polidispersione compresa fra 0,06 e 0,30, in dette SLN essendo incorporata una sostanza farmacologicamente attiva per lo specifico trattamento oftalmico.

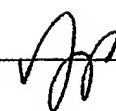
15. Composizione farmaceutica secondo rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che detta dispersione acquosa contiene una sostanza viscosizzante.

16. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che dette SLN hanno diametro medio compreso fra 100 e 200 nm e polidispersione compresa fra 0,10 e 0,20.

17. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che per la somministrazione intravenosa, detta dispersione acquosa isotonica ha una concentrazione di SLN compresa fra 10 e 250 mg/ml.

18. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che per la somministrazione oculare topica, detta dispersione acquosa isotonica ha una concentrazione di SLN compresa fra 1 e 25% peso/volume e contiene da 0,1 e 0,4% di una sostanza viscosizzante.

19. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che dette SLN hanno un contenuto di sostanza farmacologicamente



attiva compreso fra 0,1 e 7,0%:

20. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzata dal fatto che detta sostanza farmacologicamente attiva è scelta dal gruppo comprendente: anfotericina, miconazolo, ganciclovir, siquonavir, aciclovir, famciclovir, vidarabina, idoxuridina, interferone beta, paclitaxel, metotrexate, doxorubicina, angiopoietina 1, diclofenac, indometacina, ketorolac, piroxicam, flurbiprofene, desametasone, triamcinolone, idrocortisone, fluorometolone, rimexolone, timololo, betaxololo e acetazolamide.

21. Composizione secondo la rivendicazione 14, caratterizzato dal fatto che il lipide di dette SLN è scelto dal gruppo comprendente trilaurina, tricapriloina, tristearina, tripalmitina, caprico/caprilico trigliceridi, dipalmitina, distearina, gliceril monostearato, gliceril palmitostearato, alcool cetilico, alcool stearilico, acidi grassi aventi catena C10-C22, colesteril emisuccinato, colesteril butirrato e colesteril palmitato.

(PIC/pd)

Milano, li 31 Ottobre 2002

p. GASCO MARIA ROSA (80%)

SAETTONI MARCO FABRIZIO (10%)

ZARA GIAN PAOLO (10%)

Il Mandatario

Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

